

## **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ – ВНЕСИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В МОЗГЕ**

**В.А. Кульчицкий**

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

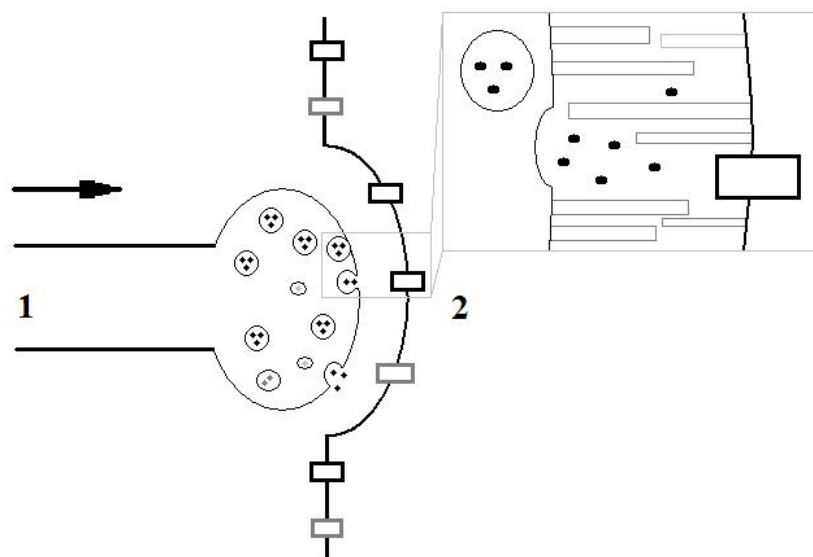
Объединение организма в единое целое осуществляется в процессе постоянной реализации регулирующей деятельности нервной системы. Клеточные, органные, системные уровни организма, способные и стремящиеся в естественных условиях жизнедеятельности функционировать автономно (что, кстати, позволяет развиваться трансплантологии), в экстренных ситуациях при угрозе гомеостаза объединяются нервной системой для сохранения целостности, которая является гарантом «свободы» отдельных частей в «благоприятных» условиях. Основой функционирования этой системы являются межнейронные взаимодействия. Благодаря разнообразным контактам клетки мозга обмениваются информацией друг с другом после обработки сигналов от разнообразных интеро- проприо- и экстероцепторов, в том числе и тех, которые обеспечивают сервоконтроль функций организма. Передача информации в нервной системе включает также организацию эфферентного потока сигналов, необходимого для регуляции деятельности органов соматической и висцеральной сферы [1, 5, 8, 41, 42].

Значимость контроля разнообразных функций нервной системой хорошо понимали классики физиологии, например, академик Л.А. Орбели, который наблюдал обширные трофические расстройства после деструкций небольших участков мозжечка. Вновь можно констатировать, что результаты систематической, мало бросающейся в глаза, кропотливой работы (к примеру, постоянный контроль функций) проявляются чаще всего в экстремальных ситуациях, когда требуется профессионал-исполнитель, а в обыденной жизнедеятельности, включая исследовательскую стезю, их может заметить лишь наблюдательный ученый.

Поскольку в целостном организме задачу интеграции и координации всех процессов с целью достижения конечного приспособительного результата выполняют популяции нервных клеток и нейронные сети, то одной из основных проблем экспериментальной и клинической нейрофизиологии является корректная оценка эффективности передачи сигналов в мозге в норме и при патологии. Эта проблема не теряет своей актуальности в современный век нанотехнологий, эрудированные и склонные к патетике сторонники которых запамятовали, что древнегреческие философы Левкипп, Демокрит и Платон задолго до эры инноваций рассматривали беспорядочное движение атомов (наноуровень) и их случайные столкновения как причину всего сущего. Насущность анализа проблемы структурно-функциональных особенностей нейронных сетей обусловлена тем, что до формирования нейронной теории в конце XIX-го и начале XX-го веков доминировала идея о синтициальном строении мозга, структурно-функциональные единицы которого (нервные клетки) соединены прямой цитоплазматической связью. Лишь после детального анализа цитоархитектоники нервной ткани Ramon y Cajal и открытия синапса Charles Scott Sherrington [42] сложились современные представления о преобладающем синаптическом пути передачи сигналов в мозге. Преимущества обмена информацией с помощью нейропередатчиков и синапсов в сравнении с иными путями передачи сигналов неоднократно анализировались [3, 12, 13, 20, 21, 23, 28, 45, 62] и представлялись в форме непреложных постулатов, которые стали реформироваться лишь в последнее время. Если образно представить синаптический способ информирования нервных и иных клеток организма в форме мимолетного рукопожатия, то синтициальный путь будет напоминать стойкую фиксацию рук встретившегося на пути человека, который обречен смириться с участью «зафиксированного в объятия», что ограничивает свободу действий даже при

условии полного радушия обнимающего. Как будет продемонстрировано в статье «синтициоподобный» путь передачи сигналов в мозге присутствует и является, наряду с синаптическим, неотъемлемым элементом структурно-функциональной организации нервной ткани. Однако доминирующим элементом межклеточных взаимодействий по-прежнему выступает синапс, структурная организация которого обеспечивает быстроту, целенаправленность, качество и разнообразие обмена информацией в мозге [1, 5, 6, 21, 25, 29, 34, 38, 51], что обеспечивает адекватность и осознанность реагирования в различных условиях жизнедеятельности. Помимо синаптического пути в последние годы акцентировано внимание на внесинаптических механизмах передачи сигналов, и попытка провести интеграцию этих механизмов предпринята в данной статье.

Синаптический путь межнейронных коммуникаций. Согласно классическим представлениям, межклеточные взаимодействия в нейрональной сети обеспечиваются, в основном, за счет синаптической передачи [1, 3, 5, 8, 20, 21, 28, 29, 51]. Разнообразие нейромедиаторов в химических синапсах расширяет возможности кодирования информации (количество изученных передатчиков сигналов превысило сотню, а анализ новых нейротрансмиттеров и синтез лигандов продолжается) [8, 11, 23, 28, 32, 47, 49, 55]. Благодаря такому механизму создаются условия для высокоточной и направленной передачи информации и проявления синаптической пластичности, которая является клеточным механизмом процессов обучения и памяти [1, 3, 7, 22, 37, 55, 59]. На рис. 1 схематично представлен путь передачи информации через химический синапс.



Цифра 1 и стрелка над ним обозначают аксон, формирующий пресинаптическую бляшку. Цифра 2 расположена около постсинаптической мембраны. На увеличенном фрагменте рисунка вверху справа представлена структура синаптической щели, включающая синаптоматрикс (горизонтально расположенные прямоугольники) и кванты медиатора (черные точки).

Рисунок 1 - Схема передачи сигналов в химическом синапсе. Объяснения в тексте.

Поскольку в мозге млекопитающих и человека доминируют межклеточные контакты, в которых посредником в обмене сигналами выступает нейромедиатор, то кратко рассмотрим этот механизм, а не электрический вариант синапсов. Кстати, структурно химический синапс отличается от электрического рядом признаков, и, в первую очередь, большей шириной синаптической щели, размер которой колеблется в разных отделах мозга от 10 до 50 нм в противовес 2-4 нм у электрического синапса [1, 6, 23, 26, 29, 30, 34, 39, 48]. Важно отметить, что размер синапса зависит как от многих физиологических и патологических процессов в мозге, так и от условий фиксации нервной ткани.

Потенциал действия, достигая зоны пресинаптической бляшки и, вызывая деполяризацию ее мембраны, инициирует освобождение ионов кальция [3, 11, 15, 19, 27, 29, 33, 39]. Кальций индуцирует выброс медиатора из синаптических пузырьков (рис. 1), которые сравнительно небольшое время через специальные поры могут контактировать с пресинаптической мембраной (освобождение передатчиков по типу kiss-and-run [25, 40, 48, 50]) или, наоборот, «сливаются» с этой мембраной, освобождая почти все содержимое в синаптическую щель (full-collapse fusion) [1, 25, 48, 50]. Выяснено, что механизм kiss-and-run доминирует на начальном этапе процесса синаптической передачи, а full-collapse fusion преобладает на заключительной стадии межнейронных коммуникаций. Концентрационные изменения уровня медиатора в синаптической щели занимают около 1 мс. Таким образом, этот механизм передачи сигналов характеризуется локальностью и быстротой действия. На увеличенном фрагменте рис.1 изображены кванты нейромедиатора в синаптической щели, выделившиеся из синаптических пузырьков путем экзоцитоза. Доказано, что выброс небольших порций передатчиков сигналов происходит фактически постоянно, что обуславливает формирование миниатюрных постсинаптических потенциалов. Эти миниатюрные потенциалы отражают функциональное состояние постсинаптической мембраны и степень готовности нейрона к интегративной деятельности.

Важнейшим компонентом постсинаптической мембраны являются специализированные мембранные белковые комплексы – рецепторы (на рис. 1 – прямоугольники на постсинаптической мембране), обеспечивающие рецепцию медиатора и формирование постсинаптических потенциалов (возбуждающих потенциалов вследствие деполяризации или тормозных, благодаря гиперполяризации). Поскольку на нейронах заканчивается от нескольких сотен до нескольких тысяч синаптических входов, то баланс возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов (input) в конечном итоге является триггером потенциала действия в области аксонного холмика (output). Таким образом, основные принципы функционирования всей нервной системы фактически просматриваются на уровне отдельного нейрона. Речь идет об интегративной функции (input–output взаимоотношения), принципах конвергенции сигналов и «воронки», избыточности.

Установлено [54–56], что не все кванты медиатора, попавшие в синаптическую щель, метаболизируются, связываются с постсинаптической мембраной, подвергаются обратному захвату с помощью специальных механизмов на пресинаптическом уровне или захватываются отростками глиальных клеток, расположенных вблизи или в синаптической щели. Часть квантов нейромедиатора временно нейтрализуется при реализации сложных механизмов и фиксируется в синаптоматриксе [54–56]. При определенных условиях эти кванты передатчиков вновь освобождаются и начинают перемещаться в синаптической щели, участвуя в формировании миниатюрных постсинаптических потенциалов и процессах синаптической пластичности [31, 54–56].

**Диффузный путь передачи информации в мозге.** В последние 20-30 лет привлечено внимание к еще одному важному аспекту межнейронных коммуникаций. Речь идет о локальных диффузных взаимодействиях (spillover, объемный путь передачи), опосредованных внесинаптическими рецепторами (рис. 2), которые также играют важную роль в функционировании нейрональной сети [1, 7, 58]. Эти рецепторы, располагаясь в различных субклеточных элементах, влияют на процессы интеграции сигналов клеткой и способны модулировать клеточный ответ.

Объемный путь передачи информации зависит от интенсивности процесса диффузии медиатора за пределы синаптической щели (рис. 2), плотности рецепторов, расположенных на мембране близлежащих нейронов (обычно на расстоянии нескольких микрон) и функциональных особенностей метаболизирующих систем. Внесинаптические рецепторы воспринимают медиаторы (серотонин, дофамин, адреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, глицин) и регулируют функциональное

состояние клеток в соответствии с природой рецептора и лиганда. Важную роль в качестве регулятора внесинаптической концентрации передатчика играют высокоаффинные транспортеры лигандов, важнейшие из которых, например, для ГАМК классифицированы в 4, а для глутамата в 5 классов [7]. Следовательно, транспортеры также являются акцепторами сигналов и принимают непосредственное участие в межклеточных коммуникациях. Такой механизм общения клеток характеризуется более продолжительным процессом обмена информацией между нейронами (превышающим десятки мс и значительно больше, например, при реализации пластических механизмов в мозге, что является основой памяти и организации поведения) и диффузным эффектом реагирования популяций клеток мозга. Образно представить данную нейрофизиологическую особенность при коммуникации людей, не страдающих многословием, можно так. Речь идет не столько о рукопожатии, которое отличается локальностью и кратковременностью, сколько о сопровождающих коммуникации действиях – похлопывание по плечу, мимика, телодвижения и т.п. В конечном итоге, этот комплекс двигательной активности способен радикально отразиться на результатах классического рукопожатия – от неприятия до согласия. Конечный итог информационного общения может быть порой парадоксальным. В качестве примера можно привести известный факт с нареченным именем Скорины – Георгий, которое было традиционным в православных семьях древнего Полоцка, и его светским именем – Франциск. В силу ряда обстоятельств этот постулат превратился в дискуссию о типичных именах для белорусов в средние века и о том, как можно именовать гениального первопечатника. Победил дилетантизм. Кстати, для посвященных людей не является информацией сведение о том, что Горький – это псевдоним, а Пешков – фамилия известного писателя. Непосвященные современники, увлеченные западной культурой, могут назвать ребенка и WiCi, не предполагая, что в будущем друзья укоротят это благозвучие до WC. Можно лишь согласиться, что познание закономерностей обработки сигналов в мозге далеко от совершенства.

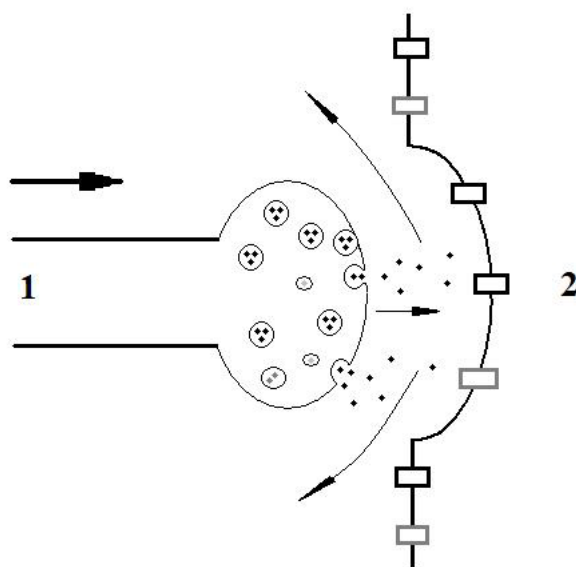


Рисунок 2 - Схема объемного процесса (spillover) передачи сигналов в химическом синапсе. Обозначения те же, что на рис. 1. Объяснения в тексте.

Важным фактом является то, что внесинаптические рецепторы располагаются за пределами синаптического образования как в области пост-, так и пресинаптической мембраны [1, 7]. Это расширяет возможности модуляции синаптических межклеточных взаимодействий за счет механизмов объемной передачи сигналов [7, 58]. При этом эффективность передачи информации зависит также от интенсивности метаболических процессов внутри и вне клетки, особенно тех, которые способны перемещать

синаптический пул рецепторов во внесинаптический и, наоборот. Возрастание функциональной активности внесинаптических рецепторов приводит к ионному току и электрическим явлениям на мембране или метаболическим ответам клетки. Если конкретизировать сказанное, то активация метаболитных рецепторов в конечном итоге отражается на эффективности высвобождения нейромедиаторов, а активация ионотропных рецепторов ведет к деполяризации (ассоциируемой с последующим возбуждением) или гиперполяризации (торможение) мембраны.

Подводя итоги анализа закономерностей объемного пути передачи сигналов, можно констатировать следующее. Распространение медиатора за пределы синаптической щели приводит к диффузному ответу мембранных белковых комплексов как одного, так и нескольких нейронов. Помимо этого, взаимодействие передатчика с внесинаптическими рецепторами аксональной бляшки сопровождается изменением эффективности выделения медиаторов в синаптическую щель, то есть влияет на характер синаптической передачи. В этом факте прослеживается закономерность сервоконтроля эффективности передачи информации с помощью синаптических и внесинаптических механизмов.

Поскольку межнейронные коммуникации являются условием интегративной и иной деятельности мозга, то априорно можно утверждать, что при их нарушении ухудшится функциональное состояние всего мозга в целом. Согласно литературным сведениям [9, 10, 17, 36, 61] так и происходит. Следовательно, от эффективности как синаптического, так и внесинаптического пути передачи сигналов зависит деятельность головного мозга, обеспечивающая индивидуальное поведенческое приспособление человека или высших животных к изменяющимся условиям среды и контроль функций висцеральной и соматической сферы. Современные данные экспериментальной нейрофизиологии о синаптическом и диффузном способе передачи информации расширяют возможности невропатологии, психиатрии и нейрохирургии в аспекте разработки способов коррекции нарушенных функций, поскольку предлагают новые мишени в нервной системе для лекарственных препаратов и физических способов воздействия.

**Межнейронные коммуникации и внеклеточный матрикс.** Помимо изложенных выше двух основополагающих механизмов взаимодействия нервных клеток нейрофизиологи обратили внимание на ряд иных аспектов проблемы. Нейроны и глия окружены матриксом, состоящим из гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеинов [2, 4, 18, 22, 43, 46, 47, 59]. Внеклеточный матрикс выполняет помимо опорной функции множество других, из которых целесообразно обратить внимание на факт непосредственного вовлечения элементов матрикса в обмен информацией в мозге [2, 4, 14, 22, 24, 52, 59]. Каким образом это возможно? На рис. 3 представлена схема контакта нейромедиаторов с матриксом. Экстрацеллюлярный матрикс выделен штриховыми линиями.

Подспорьем для понимания механизмов вовлечения внеклеточного матрикса в межнейронные взаимодействия является то, что в матриксе обнаружены молекулы клеточной адгезии и разнообразные рецепторы. Активация этих рецепторов и белков адгезии приводит к изменению структурного и функционального состояния матрикса, что отражается на эффективности взаимодействия расположенных в матриксе нейронов, в частности, на проявлении синаптической пластичности [2, 22, 44, 53, 59, 60]. Таким образом, процессы запоминания, выработка условных рефлексов и регуляция поведения зависят, в том числе, и от состояния элементов внеклеточного матрикса.

Используя принцип аллегорий, можно таким образом представить значимость экстрацеллюлярных субстанций в передаче информации. При общении людей, помимо разговора, рукопожатий, похлопывания по плечу важна также окружающая микросреда, в которой происходит обмен информацией. Кстати, на этот аспект проблемы особое внимание обращал академик Иван Петрович Павлов при выработке условных рефлексов. Для устранения негативных факторов среды (излишнего шума, запахов, вспышек света) под его руководством соорудились «башни молчания», в которых создавались

оптимальные условия для восприятия информации и выработки навыков. Перемещаясь от организменного к клеточному уровню, вновь обращаем внимание на важность микроокружения нейрона (внеклеточного матрикса) для формирования оптимальных условий проявления функциональной активности клетки и ее способности обрабатывать и передавать информацию.

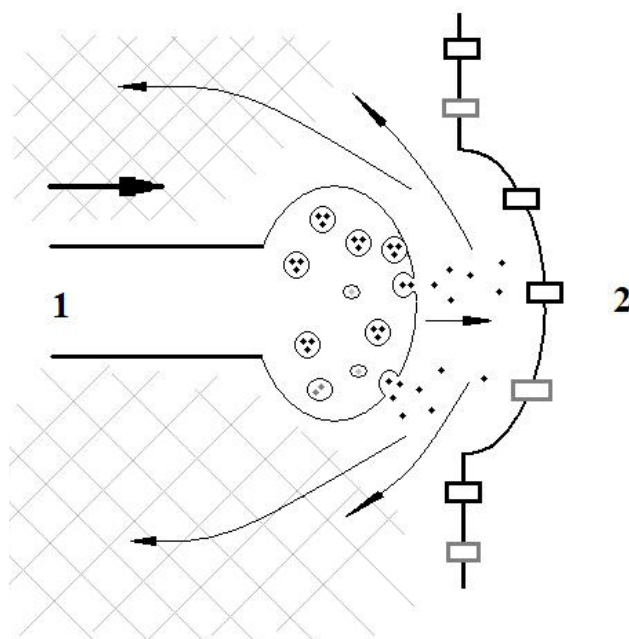


Рисунок 3 - Схема контакта квантов нейромедиатора (в виде точек, а их распространение обозначено тонкими стрелками) с внеклеточным матриксом (штриховка). Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Объяснения в тексте.

Итак, изменение функционального состояния «окружения» нейронов и глии гипотетически должно отражаться на условиях генерации электрической активности клеток. В проведенных сотрудниками лаборатории психонейрофизиологии и онкогенеза Института физиологии НАН Беларуси экспериментах на срезах гиппокампа 4-х недельных крысят в СА1 области гиппокампа зарегистрирована полная блокада вызванных ответов (возбуждающих постсинаптических потенциалов и популяционных спайков) при раздражении коллатералей Шаффера и перфузии срезов мозга искусственной цереброспинальной жидкостью, содержащей раствор гиалуронидазы. Гиалуроновая кислота является одним из основных компонентов межклеточного матрикса [4, 18, 46]. Таким образом, проблема межклеточных взаимодействий в нервной системе получает дополнительное развитие. В существующих нейрофизиологических, нейрохимических и нейрофармакологических концепциях влияние на функции мозга с помощью разнообразных нейротропных препаратов может быть дополнено еще одним аспектом. Речь идет о реальности целенаправленного изменения условий межклеточных коммуникаций не за счет действия на пре-, пост- и внесинаптические рецепторы, но и путем влияния факторов химической и физической природы на структурно-функциональное состояние внеклеточного матрикса, окружающего нейроны и глию [2, 4, 22, 59].

Если вновь обратиться к рис. 1, в правой верхней части которого схематично изображен фрагмент синаптоматрикса, то становится понятным каким образом его элементы (ламнин, агрин, интегрин, кадхерин, селектин) принимают участие в перемещении квантов медиатора к постсинаптической мембране. При изменении структурно-функционального состояния синаптоматрикса, к примеру, молекул адгезии типа бета-3 интегринов [56], происходит трансформация синаптической передачи, а, следовательно, и межнейронных взаимодействий. Таким образом, возникает еще одна

конкретная мишень для нейрофармакологов (элементы синаптоматрикса) с целью коррекции нарушенных межклеточных контактов и лечения ряда патологических состояний мозга ишемического или нейродеструктивного генеза [37, 56, 61]. В связи с этим целесообразно вновь подчеркнуть важность детального познания механизмов вовлечения в регуляцию синаптической передачи элементов межклеточного матрикса.

#### **Нейроглиальные и иные внеклеточные механизмы передачи сигналов в мозге.**

Как представлено на рис. 4, в нервной ткани существуют тесные взаимоотношения всех ее элементов (нейроны, рецепторы, глия, внеклеточный матрикс, кровеносные сосуды и периваскулярные пространства, ликвороносная система, стволовые клетки, оболочки мозга). В качестве одного из аргументов значимости этих эволюционно сформировавшихся отношений можно привести данные о том, что во взрослом мозге число глиальных клеток превышает количество нейронов почти на порядок. Важность кровоснабжения мозга для межнейронных коммуникаций подтверждается фактом блокады активности нервных клеток коры больших полушарий через несколько секунд после прекращения поступления крови в каротидный и вертебро-базиллярный сосудистые бассейны. Это наблюдение хорошо известно читателям и неоднократно отражено в литературе, например, в поэме Шекспира «Отелло».

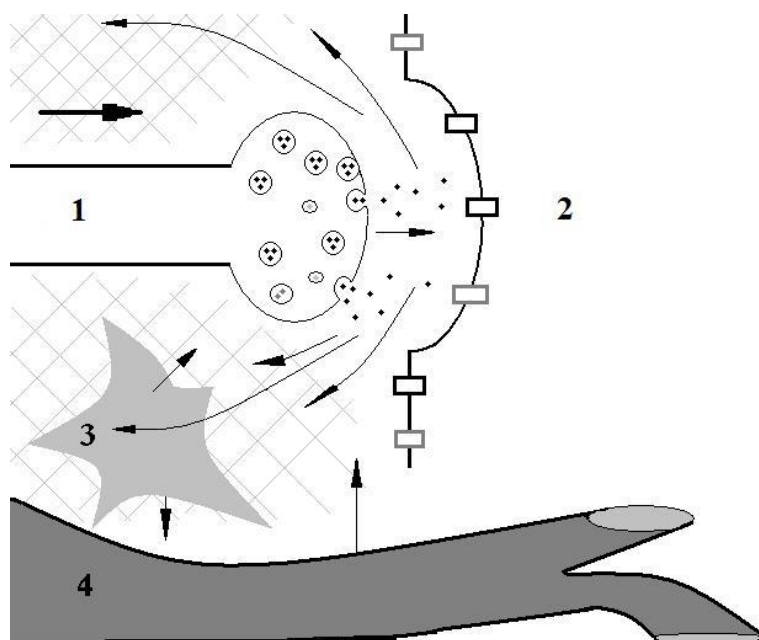


Рисунок 4 - Схема нейро-глиальных и нейро-глия-сосудистых взаимоотношений. Тонкими стрелками обозначены направления движения квантов медиаторов и иных регуляторных субстанций. Цифра 3 – глия; 4 – кровеносный микрососуд. Остальные обозначения те же, что на рис. 1–3. Объяснения в тексте.

Как представлено на рис. 4, нейромедиаторы диффундируют за пределы синаптической щели и взаимодействуют не только с элементами внеклеточного матрикса, но и с глиальными клетками и кровеносными микрососудами. В мембране нейроглии обнаружены высокоаффинные рецепторы к разнообразным регуляторным субстанциям, включая большой спектр нейромедиаторов [1, 16, 19, 28, 35]. После взаимодействия с регуляторными субстанциями глиальные клетки изменяют свою активность, что проявляется в выделении новых биологически активных субстанций, изменении формы клеток, их перемещении, захвате нейромедиаторов, например, глутамата. Последний аспект важен для нивелирования эффекта нейротоксичности возбуждающих аминокислот [57].



Доказано, что в синаптической щели часто присутствуют отростки нейроглии [1, 4, 7]. Этот аспект нейроно–глиальных взаимоотношений детально изучается, но априорно на основании этого факта можно утверждать о прямом вовлечении глиальных клеток в процесс синаптической передачи.

Особый раздел нейрофизиологии составляет проблема нейрососудистых отношений. Нейрогенная регуляция цереброваскулярного тонуса включает локальную сеть нейронов вблизи сосудистого русла, иннервацию из фастигиальных и тригеминальных ядер, а также периферические нервные волокна из симпатических и парасимпатических ганглиев. Столь плотный контроль регионарной гемодинамики порой дает сбой при изменении тонуса ретикулярной формации и ядер в ней расположенных. Эти сбои ведут к неадекватному кровоснабжению различных регионов мозга и проявляются мигренеподобными состояниями или симптомами ишемии. С другой стороны, из кровеносного русла в периваскулярное пространство и ликвор поступают разнообразные регуляторные субстанции от газообразных молекул (например, NO) до простагландинов, цитокинов, регуляторных пептидов и гормонов, которые изменяют функциональное состояние нервных клеток и условия передачи сигналов в мозге. Особое значение подобный поток регуляторных субстанций играет при развитии патологических процессов как в нервной системе, так и в другом участке организма [53, 55, 56, 58].

Помимо этого на эффективность межнейронных взаимодействий влияют также регуляторные субстанции типа мелатонина и его метаболитов (продуцируются клетками эпифиза), которые способны выполнять как медиаторную, так и модуляторную роль. Популяции клеток гипоталамуса и синтезируют разнообразные регуляторные пептиды, роль которых в передаче сигналов в нервной ткани продолжает интенсивно изучаться.

Продолжая аналогию объяснения межклеточных коммуникаций в нервной ткани с особенностями общения людей, можно привести такую аллегорию. Деятельность мозга, основанная на input–output взаимоотношениях, всецело зависит от множества факторов – синаптических, внесинаптических, внецеребральных, внеорганизменных. Так и на характер информационного общения людей влияют не только личные контакты и микроокружение, но и уровень технического и культурного развития общества. При этом человеку, когда одиноко и грустно можно обратиться к мудрости поколений, например, стихам Омара Хайяма – «Ты обойден вниманьем? Позабудь, Дни вереницей мчатся? Позабудь, Беспечен ветер. В вечной Книге жизни Мог и другой страницей повернуть...». Иное дело мозг, расположенный в полости черепа и не обладающий такими возможностями непосредственного прочтения книг. Если ему плохо, например, при недостатке кислорода, то центры мозга включают механизмы перераспределения кровотока, усиления дыхания, поведенческие программы, связанные с перемещением в области с достаточным содержанием O<sub>2</sub>. Этим механизмов недостаточно при патологии и необходима коррекция ситуации с помощью лекарственных средств. В поиске структуры этих препаратов фармацевту и фармакологу необходимы новые сведения о закономерностях передачи сигналов в мозге. Информация о таких звеньях межнейронных коммуникаций представлена в статье и может быть основой для стратегического выбора путей коррекции input–output взаимоотношений при их нарушении.

*Благодарю кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника С.Г. Пашкевич за помощь в оформлении рисунков и дискуссию.*

### **Список литературы**

1. Виноградова О.С. Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм // Журн. высш. нервн. деят. 2000. Т.50. № 5. Р. 743-774.
2. Гаркун Ю.С., Якубович Н.В., Денисов А.А., Молчанов П.Г., Емельянова А.А., Пашкевич С.Г., Кульчицкий В.А. Особенности формирования возбуждающих постсинаптических потенциалов при изменении функционального состояния



- гликозаминогликанов // Бюлл. эксперим. биол. медицины. 2008. Т.145, №4. С. 372-374.
3. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость. – М.: Наука. 1986. 254 с.
  4. Кульчицкий С.В., Якубович Н.В., Емельянова А.А., Гаркун Ю.С., Пашкевич С.Г., Кульчицкий В.А. Изменение ультраструктуры нейропиля области СА1 гиппокампа крысят после аппликации гиалуронидазы // Морфология. 2008, Т.133, №4. С.11-14.
  5. Ноздрачев А.Д. Вегетативная рефлекторная дуга. Л.: Наука. 1978. 232 с.
  6. Ноздрачев А.Д., Пушкарев Ю.П. Характеристика медиаторных превращений. Л.: Наука. 1980. 230 с.
  7. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. 2002. Т.34. №.1. С. 82-92.
  8. Скок В.И., Селянко А.А., Деркач В.А. Нейрональные холинорецепторы. – М.: Наука. 1987. 343 с.
  9. Alkon D.L., Sun M.K., Nelson T.J.. PKC signaling deficits: A mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease // Trends Pharmacol. Sci. 2007. Vol. 28. P. 51–60.
  10. Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain self-organization // Neuroscience. 2001. Vol. 102. P. 723–765.
  11. Augustine G.J. How does calcium trigger neurotransmitter release? Curr. Opin. Neurobiol. 2001. Vol. 11. P. 320–326.
  12. Auger C., Marty A. Quantal currents at single-site central synapses // J. Physiol. 2000. Vol. 526. P. 3–11.
  13. Aravanis A.M., Pyle J.L., Tsien R.W. Single synaptic vesicles fusing transiently and successively without loss of identity // Nature. 2003. Vol. 423. P. 643–647.
  14. Bandtlow C.E., Zimmermann D.R. Proteoglycans in the developing brain: New conceptual insights for old proteins // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80. P. 1267–1290.
  15. Berridge M.J. Calcium microdomains: Organization and function // Cell Calcium. 2006. Vol. 40. P. 405–412.
  16. Bernstein E.M, Quick M.W. Regulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) transporters by extracellular GABA // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 889–895.
  17. Bukharaeva E.A., Salakhutdinov R.I., Vyskocil F., Nikolsky E.E. Spontaneous quantal and non-quantal release of acetylcholine at mouse endplate during onset of hypoxia // Physiol. Res. 2005. Vol. 54. P. 251–255.
  18. Celio M.R. Evolution of the concept of “extracellular matrix” in the brain // J. Hist. Neurosci. 1999. Vol 8. P. 186–190.
  19. Collin T., Marty A., Llano I. Presynaptic calcium stores and synaptic transmission // Curr. Opin. Neurobiol. 2005. Vol. 15. P. 275–281.
  20. Del Castillo J., Katz B. Quantal components of the end-plate potential // J. Physiol. 1954. Vol. 124. P. 560–573.
  21. Del Castillo J., Katz B. Local activity at a depolarized nervemuscle junction // J. Physiol. 1955. Vol. 128. P. 396–411.
  22. Dityatev A., Schachner M. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity // Nat. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 456–468.
  23. Edwards R.H. The neurotransmitter cycle and quantal size. Neuron. 2007. Vol. 55. P. 835–858.
  24. Egles C., Claudepierre T., Manglapus M.K., Champliand M.F., Brunken W.J., Hunter D.D. Laminins containing the beta2 chain modulate the precise organization of CNS synapses // Mol. Cell Neurosci. 2007. Vol. 34. P. 288–298.
  25. He L, Wu LG. The debate on the kiss-and-run fusion at synapses // Trends Neurosci. 2007. 30:447–455.

26. Heuser J.E. Review of electron microscopic evidence favouring vesicle exocytosis as the structural basis for quantal release during synaptic transmission // *Q. J. Exp. Physiol.* 1989. Vol. 74. P. 1051–1069.
27. Hille B., Billiard J., Babcock D.F., Nguyen T., Koh D.S. Stimulation of exocytosis without a calcium signal // *J. Physiol.* 1999. Vol. 520. P. 23–31.
28. Katz B., Miledi R. Transmitter leakage from motor nerve ending // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1977. Vol. 196. P. 59–72.
29. Kelly R.B. Neural transmission. Synaptotagmin is just a calcium sensor // *Curr. Biol.* 1995. Vol. 5. P. 257–259.
30. Khanin R., Parnas H., Segel L. Diffusion cannot govern the discharge of neurotransmitter in fast synapses // *Biophys.* 1994. Vol. 67. P. 966–972.
31. Kim Y.I., Lomo T., Lupa M.T., Thesleff S. Miniature end-plate potentials in rat skeletal muscle poisoned with botulinum toxin // *J. Physiol.* 1984. Vol. 356. P. 587–599.
32. Large W.A., Rang H.P. Variability of transmitter quanta released during incorporation of a false transmitter into cholinergic nerve terminals // *J. Physiol.* 1978. Vol. 285. P. 25–34.
33. Long A.A., Kim E., Leung H.T., Woodruff E. III, An L., Doerge R.W., Pak W.L., Brodie K. Presynaptic calcium channel localization and calcium-dependent synaptic vesicle exocytosis regulated by the Fuseless protein // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. P. 3668–3682.
34. Marchbanks R.M. The vesicular hypothesis questioned // *Trends Neurosci.* 1978. Vol. 1. P. 83–84.
35. Marchbanks R.M. The problems with exocytosis // *Neurochem. Int.* 1996. Vol. 28. P. 11–13.
36. McLaurin J., Franklin T., Zhang X., Deng J., Fraser P.E. Interactions of Alzheimer amyloid-beta peptides with glycosaminoglycans effects on fibril nucleation and growth // *Eur. J. Biochem.* 1999. Vol. 266. P.1101–1110.
37. Mocchetti I. Exogenous gangliosides, neuronal plasticity and repair, and the neurotrophins // *Cell Mol. Life Sci.* 2005. Vol. 62. P.2283–2294.
38. Morel N. Neurotransmitter release: The dark side of the vacuolar-H1ATPase // *Biol. Cell.* 2003. Vol. 95. P. 453–457.
39. Nishimune H., Sanes J.R., Carlson S.S. A synaptic laminin-calcium channel interaction organizes active zones in motor nerve terminals // *Nature.* 2004. Vol. 432. P. 580–587.
40. Pankratov Y., Lalo U., Verkhratsky A., North R.A. Vesicular release of ATP at central synapses // *Pflügers Arch.* 2006. Vol. 452. P. 589–597.
41. Pascale A., Amadio M., Govoni S., Battaini F. The aging brain, a key target for the future: The protein kinase C involvement // *Pharmacol. Res.* 2007. Vol. 55. P. 560–569.
42. Pearce J.M. Sir Charles Scott Sherrington (1857–1952) and the synapse // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. P.544.
43. Poon G.M., Gariery J. Cell-surface proteoglycans as molecular portals for cationic peptide and polymer entry into cells // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. P. 788–793.
44. Pyle R.A., Schivell A.E., Hidaka H., Bajjalieh S.M. Phosphorylation of synaptic vesicle protein 2 modulates binding to synaptotagmin // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275:17195–17200.
45. Rahamimoff R., Fernandez J.M. Pre- and postfusion regulation of transmitter release // *Neuron.* 1997. Vol. 18. P. 17–27.
46. Rauch U. Brain matrix: Structure, turnover and necessity // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. P. 656–660.
47. Reigada D., Diez-Perrez I., Gorostiza P., Verdaguer A., Gormez de Aranda I., Pineda O., Vilarrasa J., Marsal J., Blasi J., Aleu J., Solsona C. Control of neurotransmitter release by an internal gel matrix in synaptic vesicles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 3485–3490.

48. Rizzoli S.O., Jahn R. Kiss-and-run, collapse and 'readily retrievable' vesicles // *Traffic*. 2007. Vol. 8. P. 1137–1144.
49. Saviane C., Silver R.A. Fast vesicle reloading and a large pool sustain high bandwidth transmission at a central synapse // *Nature*. 2006. Vol. 439. P. 983–987.
50. Stevens C.F., Williams J.H. "Kiss and run" exocytosis at hippocampal synapses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 12828–12833.
51. Sudhof T.C. The synaptic vesicle cycle // *Annu. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 27. P. 509–547.
52. Tanaka Y., Kimata K., Adams D.H., Eto S. Modulation of cytokine function by heparan sulfate proteoglycans: Sophisticated models for the regulation of cellular responses to cytokines // *Proc. Assoc. Am. Physicians*. 1998. Vol 110. P. 118–125.
53. Tkachenko E., Rhodes J.M., Simons M. Syndecans: New kids on the signaling block // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 488–500.
54. Vautrin J., Barker J.L. How can exocytosis account for the actual properties of miniature synaptic signals? // *Synapse*. 1995. Vol. 19. P. 144–149.
55. Vautrin J., Barker J.L. Presynaptic quantal plasticity: Katz's original hypothesis revisited // *Synapse*. 2003. Vol. 47. P. :184–199.
56. Vautrin J. SV2 Frustrating Exocytosis at the Semi-Diffusor Synapse // *Synapse*. 2009. Vol. 63. P. 319–338.
57. Waagepetersen H.S., Qu H., Sonnewald U., Shimamoto K., Schousboe A. Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons // *Neurochem. Int.* 2005. Vol. 47. P. 92–102.
58. Wheatley D.N. Diffusion theory, the cell and the synapse // *Biosystems*. 1998. Vol. 45. P. 151–163.
59. Wright J.W., Kramar E.A., Meighan S.E., Harding J.W. Extracellular matrix molecules, long-term potentiation, memory consolidation and the brain angiotensin system // *Peptides*. 2002. Vol. 23. P. 221–246.
60. Yamaguchi Y. Glycobiology of the synapse: The role of glycans in the formation, maturation, and modulation of synapses // *Biochim. Biophys. Acta*. 2002. Vol. 1573. P. 369–376.
61. Yanagisawa K. Role of gangliosides in Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. Vol. 1768. P. 1943–1951.
62. Zuber B., Nikonenko I., Klausner P., Muller D., Dubochet J. The mammalian central nervous synaptic cleft contains a high density of periodically organized complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 19192–19197.